

Od stycznia 1998 r. do czerwca 1999 r. w Klinice Chemioterapii Centrum Onkologii, oddział w Krakowie, podjęto próbę leczenia podskórnie podawaną Interleukiną 2 u 30 chorych na rozsia- nego czerniaka złośliwego lub raka nerki. Wśród chorych na raka nerki uzyskano u 2 chorych, tj. 11,1 proc. częściową remisję, a u 11, tj. 61,1 proc. stabilizację procesu nowotworowego, trwającą odpowiednio 10 i 8,8 mies., a czas przeżycia 12 i 12,2 mies. Wśród chorych z rozsia- nym czerniakiem zło- śliwym u 2, tj. 16,7 proc. uzyskano cał- kowitą remisję, a u 1, tj. 8,3 proc. czę- ściową remisję procesu nowotworowe- go trwającą odpowiednio 10 i 12 mies., a czas przeżycia 16 i 19 mies. Toleran- cja proponowanego leczenia była za- dowalająca, jednak u ok. 10 proc. cho- rych stwierdzono poważne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowe- go (spadek ciśnienia tętniczego) lub układu moczowego (wzrost poziomu mocznika i kreatyniny).

**Słowa kluczowe:** interleukina, rak ner- ki, czerniak złośliwy.

*Thirty patients with malignant melano- ma or renal cancer were treated with Interleukin 2 given subcutaneously in Medical Oncology Department, Can- cer Centre, Krakow-Branch in the pe- riod from January 1998 to June 1999. In the group of renal cancer two (11,1%) patients achieved a partial re- mission and 11 (61,1%) a stabilization of the disease lasting 10 and 8.8 month with survival time 12 and 12.2 month, respectively. Among patients with disseminated malignant melano- ma two (16,7%) patients achieved complete remission and one patient (8,3%) partial remission of the disease lasted 10 and 12 month, respectively. Mean survival time was 16 and 19 month, respectively.*

*Therapy was well tolerated, however, in 10% patients cardiovascular toxic- ity (hypotension) and renal toxicity (BUN and creatinine level elevation) were observed.*

**Key words:** interleukine, renal cancer, malignant melanoma.

# Ocena toksyczności i skuteczności Interleukiny 2 podawanej drogą podskórną w leczeniu rozsia- nego raka nerki i czerniaka złośliwego

## *Evaluation of efficacy and toxicity of Interleukin 2 given subcutaneously in the treatment of disseminated renal cancer and malignant melanoma*

Marek Pawlicki, Tomasz Zemełka, Marek Ziobro, Beata Wiczyńska

Klinika Chemioterapii, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie w Krakowie

### WSTĘP

Interleukina 2 (IL-2) została po raz pierw- szy opisana w 1976 r. przez Morgana i wsp., jako czynnik wzrostowy limfocytów T. Jest 133-aminokwasowym białkiem produkowanym przez aktywowane limfocyty T. W klinice zna- lazła zastosowanie jej rekombinowana postać (rIL-2), będąca nieglikolizowanym białkiem o aktywności biologicznej identycznej z IL-2 [1, 2]. Pierwsze wyniki badań klinicznych po- jawiły się w 1985 r., kiedy to S.A. Rosenberg, w raporcie NCI opisał jej przeciwnowotworo- wy efekt u ludzi po adoptywnej immunoterapii wysokimi dawkami IL-2 i komórkami LAK [3]. Dokładny mechanizm działania IL-2 nie jest do końca wyjaśniony. Pod jej wpływem dochodzi do aktywacji i proliferacji cytotok- sycznych limfocytów T, komórek NK i LAK, wzrostu aktywności makrofagów, wzrostu po- ziomu IFN, TNF, CSF, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 oraz aktywacji proliferacji i różnicowania lim- focytów B [4, 5]. Aktualnie IL-2 jest zareje- strowana w Stanach Zjednoczonych i w kra- jach Europy Zachodniej do leczenia raka nerki. Trwają doświadczenia kliniczne nad jej rolę w leczeniu innych nowotworów, takich jak czerniak złośliwy, rak jelita grubego, rak pę- cherza moczowego, rak jajnika, chłoniaki zło- śliwe, ostra białaczka szpikowa [5].

W raku nerki skuteczność IL-2 podawa- nej drogą dożylną sięga ok. 20 proc. obiek- tywnych remisji, a średni czas przeżycia wy- nosi 9–11 mies. [4, 6]. W czerniaku złośli- wym obserwujemy ok. 13 proc. obiektywnych remisji, a średni czas przeżycia wynosi 6–11 mies. [5, 7]. Leczenie IL-2 podawaną drogą dożylną obarczone jest licznymi objawami ubocznymi. Śmiertelność zależna od lecze- nia sięga 4 proc. Poważne objawy uboczne, rzędu G3–4, związane są głównie z zespo- łem przesączania i dotyczą:

- ▶ układu sercowo-naczyniowego (spadek ci- śnienia krwi, komorowe zaburzenia rytmu ser- ca, zatrzymanie akcji serca, objawy niedo- krwienia mięśnia sercowego) w 15–70 proc.,
- ▶ układu oddechowego (duszność, obrzęk płuc) w 2–20 proc.,
- ▶ układu moczowego (wzrost poziomu mocznika, kreatyniny, oliguria, anuria) w 5–40 proc.,
- ▶ układu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka, krwawienia) w 20 proc.,
- ▶ ośrodkowego układu nerwowego (urojenia, halucynacje, apatia, zaburzenia snu, brak łaknienia, osłabienie, śpiączka) w 5–25 proc.,
- ▶ skóry i błon śluzowych (rumień, stany zapal- ne) w 2–5 proc.,
- ▶ układu krwiotwórczego (anemia, leukopenia, eozynofilia, limfopenia, trombocytopenia) w 3–20 proc.,
- ▶ wątroby (wzrost poziomu bilirubiny, ASPAT, ALAT) w 5–15 proc.,
- ▶ objawów paragrypowych (gorączka, dreszcze, bóle mięśniowe) w 5–20 proc.,
- ▶ ogólnego osłabienia w 5 proc. [4].

Obecnie kontrowersje dotyczą głównie dawki, drogi i czasu podawania leku oraz sekwencji kojarzenia z chemioterapią.

### CEL PRACY

Celem pracy jest ocena toksyczności i skuteczności immunoterapii IL-2 w rozsia- nym raku nerki oraz chemioimmunoterapii (cisplatyna + lomustyna + dakarbazyna + IL-2) w rozsia- nym czerniaku złośliwym przy podskórnej drodze podawania IL-2.

### MATERIAŁ I METODA

Od 1.01.1998 r. do 31.06.1999 r. w Klini- ce Chemioterapii Centrum Onkologii, oddział w Krakowie, leczeniu IL-2 poddano 30 cho-

rych na rozlanego raka nerki i czerniaka złośliwego. Charakterystykę kliniczną obu grup chorych przedstawiono w tab. 1. i 2.

Początkowo u 5 chorych stosowano IL-2 zgodnie z powszechnie przyjętym w Europie schematem, tzn.:

- ▶ indukcja 18 mln/m, dożylny wlew ciągły w dniach 1-5; 2-6 dni przerwy; ponownie 18 mln/m, dożylny wlew ciągły przez 5 dni,
- ▶ podtrzymywanie po 3 tyg. od zakończenia indukcji, 18 mln/m, dożylny wlew ciągły przez 5 dni co 4 tyg.

Jednak ze względu na wystąpienie u wszystkich chorych powikłań rzędu G3 i G4 (głównie spadek ciśnienia tętniczego krwi), jak i nowych danych w piśmiennictwie, postanowiono zmienić drogę podawania IL-2 na podskórną.

W grupie chorych leczonych z powodu rozlanego raka nerki, IL-2 podawano w formie monoterapii. Schemat leczenia przedstawia tab. 3.

Chorych na rozlanego czerniaka złośliwego poddano chemioimmunoterapii. Schemat leczenia przedstawia tab. 4.

Rutynowo, u chorych w trakcie leczenia IL-2, stosowano paracetamol 4 razy 500 mg *p.o.*, clemastin 1 raz 1 mg *p.o.* W razie spadku ciśnienia krwi podawano wlew dobutaminy, a przy braku jej efektu leczenie przerywano do czasu ustąpienia objawów. Przed przystąpieniem do leczenia oraz w jego trakcie chorzy byli poddani badaniu przedmiotowemu, podmiotowemu, neurologicznemu, badaniom morfologicznym i biochemicznym oraz EKG, celem oceny toksyczności leczenia. Objawy uboczne były oceniane wg skali WHO. Przed leczeniem oraz w jego trakcie u chorych wykonywano badania obrazowe (RTG klatki piersiowej, USG jamy brzusznej i ewentualnie KT) celem oceny skuteczności leczenia. W przypadkach z remisją i stabilizacją leczenie kontynuowano do 6 cykli. W przypadkach z progresją leczenie kończono.

## WYNIKI LECZENIA

Obserwowane objawy niepożądane przedstawiono w tab. 5.

W sumie, u 3 chorych, tj. 10 proc. w trakcie leczenia IL-2, z powodu ciężkich powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego (spadek ciśnienia krwi) i u 3 chorych, tj. 10 proc. z powodu ciężkich powikłań ze strony układu moczowego (wzrost poziomu mocznika i kreatyniny) wystąpiła konieczność okresowego przerwania leczenia.

Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego wystąpiły u 2 chorych z rozpoznaniem raka nerki i 1 chorego z rozpoznaniem czerniaka złośliwego, z rozlanym procesem nowotworowym do płuc, będą-

Tab. 1. Charakterystyka kliniczna chorych na rozlanego raka nerki

Rak nerki: charakterystyka kliniczna chorych		
liczba chorych		18
płeć	mężczyźni	13
	kobiety	5
wiek		46-68 lat (średnio 55,7)
stan ogólny	0	12 chorych
	1	5 chorych
	2	1 chory
wcześniejsze leczenie	nefrektomia	18 chorych
dominująca lokalizacja	płuca	13 chorych
	węzły chłonne	1 chory
	wznowa miejscowa	3 chorych
	kości	1 chory

Tab. 2. Charakterystyka kliniczna chorych na czerniaka złośliwego

Czerniak złośliwy: charakterystyka kliniczna chorych		
liczba chorych		12
płeć	mężczyźni	10
	kobiety	2
wiek		od 28 do 58 lat (średnio 38,9)
stan ogólny	0	7 chorych
	1	5 chorych
wcześniejsze leczenie	chirurgia	12 chorych
dominująca lokalizacja	płuca	3 chorych
	węzły chłonne	5 chorych
	wątroba	2 chorych
	skóra	2 chorych

Tab. 3. Schemat leczenia IL-2 w rozlanym raku nerki

Rak nerki: schemat immunoterapii	
1. Indukcja: IL-2 9 mln IU <i>s.c.</i> co 8 godz. przez 5 dni → 6 dni przerwy → 9 mln IU <i>s.c.</i> co 8 godz. przez 5 dni → 3 tyg. przerwy	
2. Podtrzymywanie: IL-2 9 mln IU <i>s.c.</i> co 8 godz. przez 5 dni co 4 tyg.	

Tab. 4. Schemat leczenia chorych na rozlanego czerniaka złośliwego poddanych chemioimmunoterapii

Czerniak złośliwy: schemat chemioimmunoterapii				
1) chemioterapia	cisplatyna	25 mg/m	<i>i.v.</i>	dzień 1-3
	dakarbazylna	220 mg/m	<i>i.v.</i>	dzień 1-3
	lomustyna	80 mg/m	<i>p.o.</i>	dzień 1
2) immunoterapia	IL-2	9 mln IU co 8 godz.	<i>s.c.</i>	dzień 4-8
Cykle powtarzane co 4 tyg.				

cych w dobrym stanie ogólnym (wg WHO - 1). Powikłanie to wystąpiło przy pierwszej serii leczenia. Po zastosowaniu dożylnego wlewu dobutaminy i okresowym przerwaniu leczenia objawy nie powtórzyły się.

Powikłania ze strony układu moczowego wystąpiły u 3 chorych z rozpoznaniem raka nerki, z rozsiewem do płuc, po nefrektomii. Objawy występowały w 3.-4. dniu leczenia IL-2 i samoistnie ustępowały po ukończonym cyklu leczenia.

W tab. 6. przedstawiono wyniki leczenia chorych na rozlanego raka nerki.

U 2 chorych, tj. 11,1 proc. uzyskano częściową remisję procesu nowotworowego trwającą średnio 10 mies., a średni czas przeżycia wynosił 12 mies. (jeden chory żyje ponad 12 mies. i pozostaje pod obserwacją). Byli to chorzy z rozlanym procesem nowotworowym tylko do płuc. U 11 chorych w trakcie leczenia uzyskano stabilizację procesu nowotworowego, trwającą średnio 8,8

Tab. 5. Niepożądane objawy leczenia

Objaw	Nasilenie G 1–2		Nasilenie G 3–4	
	liczba	proc.	liczba	proc.
układ sercowo–naczyniowy	8	26,7	3	10,0
układ oddechowy	6	20,0	–	–
układ moczowy	11	36,7	3	10,0
wątroba	11	36,7	–	–
układ pokarmowy	5	16,7	–	–
skóra	27	90,0	3	10,0
objawy paragrypowe	22	73,3	7	23,3
osłabienie	11	36,7	–	–

Tab. 6. Wyniki leczenia chorych na rozszianego raka nerki

Rak nerki: wyniki leczenia				
efekt	liczba chorych	proc.	czas trwania remisji (mies.)	czas przeżycia (mies.)
CR	–	–	–	–
PR	2	11,1	10,00	12
NC	11	61,1	8,8	12,2
P	5	27,8	–	4,0

Tab. 7. Wyniki leczenia chemioimmunoterapią rozszianego czerniaka złośliwego

Czerniak złośliwy: wyniki leczenia				
efekt	liczba chorych	proc.	czas trwania remisji (mies.)	czas przeżycia (mies.)
CR	2	16,7	10	16
PR	1	8,3	12	19
NC	3	25	5,5	9,5
P	6	50	–	4,4

mies. Przeżycia w tej grupie chorych wyniosły 12,2 mies. Tylko u 5 chorych, tj. 27,8 proc., w trakcie leczenia stwierdzono progresję procesu nowotworowego, a średni czas przeżycia 4 mies. Średni czas do progresji w całej grupie wynosił 6,6 mies.

W tab. 7. przedstawiono wyniki leczenia chemioimmunoterapią rozszianego czerniaka złośliwego.

W analizowanej grupie chorych, u 3, tj. 25 proc. chorych uzyskano obiektywną remisję trwającą średnio 10,7 mies., a średni czas przeżycia 17 mies. (jeden chory żyje nadal i pozostaje pod obserwacją). Całkowitą remisję uzyskali chorzy z rozszianym nowotworem do skóry (1 chory) i węzłów chłonnych (1 chory). Częściową remisję uzyskał chory z rozszianym do płuc i węzłów chłonnych.

U 3 chorych, tj. 25 proc. uzyskano w trakcie leczenia stabilizację trwającą średnio 5,5 mies., a czas przeżycia 9,5 mies. U pozostałych chorych stwierdzono progresję, a średni czas przeżycia wynosił 4,4 mies.

Średni czas do progresji w całej analizowanej grupie chorych wynosił 4,5 mies.

## OMÓWIENIE

Rekomendowanym sposobem podawania IL-2 jest droga dożylna. Objawy uboczne, jakie obserwuje się przy leczeniu, są zależne zarówno od dawki, jak i drogi podania. Najgroźniejsze i najczęstsze występują przy wysokich dawkach podanych w bolusie, a mniejsze przy wlewie ciągłym. Związane są głównie z wystąpieniem zespołu przesączania naczyniowego, który prowadzi do zależnych od niego objawów, takich jak niedociśnienie, zatrzymanie płynów, niewydolności serca, płuc czy nerek [4, 5]. Podskórne podawanie IL-2, samodzielnie lub skojarzone z innymi lekami cytostatycznymi czy immunologicznymi pozostaje w fazie badań klinicznych i jakkolwiek staje się coraz częstsze, nie ma aktualnie rekomendowanych dawek i schematu podawania. Dawki wahają się od 2,0 do 20,0 mln IU dziennie, powtarzanych w różnych schematach czasowych. Publikowane efekty takiego leczenia są porównywalne z rekomendowanym leczeniem dożylnym. Jednocześnie wska-

zują na obniżenie częstości i ciężkości objawów ubocznych [8, 9, 10, 11]. Najczęściej obserwowanym objawem ubocznym są skórne reakcje w miejscu podania leku, występujące u 31 do 100 proc. chorych, w stopniu G2–3. U wszystkich chorych wystąpiły podobne powikłania, jakkolwiek w stopniu G1–2 (rumień, pęcherzykowa i/lub grudkowa wysypka ± świąd). Drugim najczęstszym objawem były objawy ogólne (gorączka, dreszcze), które w badaniu autorów dotyczyły 96 proc. chorych; u 73 proc. w stopniu G1–2 i u 23 proc. w stopniu G3–4 (G4 wystąpiły u 1, tj. 3 proc. chorych). U większości chorych obserwowano słaby efekt po rutynowym leczeniu przeciwgorączkowym paracetamolem. W porównaniu z danymi z literatury nie obserwowano poważnych (G3–4) powikłań ze strony układu oddechowego. Ciężkie objawy ze strony układu sercowo-naczyniowego wystąpiły u 10 proc. chorych w porównaniu z 15–70 proc. przy podawaniu dożylnym. Podobna redukcja ciężkich objawów ubocznych dotyczyła pozostałych narządów. Badanie autorów potwierdza wyniki innych doniesień o poprawie profilu tolerancji leczenia [8, 9, 11, 12]. Część ośrodków, stosując leczenie podskórną IL-2, uważa za możliwe prowadzenie tej terapii w warunkach ambulatoryjnych. Wg opinii autorów, przy stosowaniu proponowanego schematu leczenia, ze względu na ok. 10-procentowe ryzyko ciężkich powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego, chorzy powinni być leczeni w warunkach szpitalnych.

U chorych leczonych z powodu rozszianego raka nerki osiągnięto 11 proc. obiektywnych remisji i 60 proc. stabilizacji procesu nowotworowego. Wg danych z piśmiennictwa, IL-2 podawana drogą dożylną daje ok. 13–20 proc. obiektywnych remisji i 23–41 proc. stabilizacji, a drogą podskórną 18–31 proc. obiektywnych remisji i 44–54 proc. stabilizacji [4]. Choć pozytywny efekt leczenia (całkowita i częściowa remisja + stabilizacja) jest porównywalny z danymi z literatury, to ilość obserwowanych remisji jest niezadowolająca. Wynika to prawdopodobnie ze składu klinicznego chorych w szpitalu autorów. W opublikowanych przez Palmera i wsp. danych, istotnym czynnikiem prognostycznym jest: stan ogólny chorych (0 vs. 1, 2, 3, 4), czas od diagnozy do leczenia (<24 mies. vs. >24 mies.) oraz liczba zajętych narządów (1 vs. 2 i więcej) [13]. Grupa chorych nie spełniała tych warunków, stąd prawdopodobnie gorsze wyniki leczenia. Należy zwrócić uwagę na stosunkowo dobry efekt u chorych, u których uzyskano tylko stabilizację. Średni czas przeżycia tych chorych w badaniu autorów nie odbiega od czasu przeżycia chorych z remisją. Dotychczasowe wyniki badań w tym zakresie są niejednoznaczne. Geerstsens oraz von der Maase przy leczeniu dożylną IL-2 nie stwierdzili różnic w przeżyciach chorych z obiektywną remisją i ze stabilizacją [14, 15], podczas gdy Lissoni i Gore, przy leczeniu podskórną IL-2 stwierdzili poprawę przeżycia w grupie z remisją [10, 11].

Proponowany przez autorów sposób dawkowania, który jest modyfikacją metody leczenia opisanej przez Butlera [8], wydaje się mieć porównywalną skuteczność do leczenia dożylnego wysokimi dawkami Interleukiny 2, zarówno w uzyskiwaniu remisji, jak i wpływie na przeżycia. Jest on ponadto mniej toksyczny, co obniża koszty leczenia przez unikanie dodatkowych hospitalizacji.

Dotychczas przeprowadzone badania kliniczne dotyczące celowości stosowania Interleukiny 2 w raku nerki nie udowodniły jednoznacznie wpływu tego leczenia na przedłużenie czasu przeżycia w całej grupie leczonych chorych [16]. Jednak uzyskane długotrwałe remisje (występujące w niewielkich podgrupach chorych) wpłynęły na zarejestrowanie Interleukiny 2 do leczenia rozsia- nego raka nerki (aprobata FDA w 1992 r.). Obecnie wielu autorów uważa, że należy wyodrębnić podgrupy pacjentów, które zyskują na leczeniu Interleukiną 2 i terapię prowadzić tylko w tych podgrupach.

U chorych z rozsia- nym czerniakiem zło- śliwym obserwowano 25 proc. obiektywnych remisji i 25 proc. stabilizacji procesu nowo- tworowego. Wg danych z literatury, chemo- immunoterapia z IL-2 pozwala osiągnąć od 4 do 59 proc. obiektywnych remisji i od 11 do 40 proc. stabilizacji [4]. Wyniki autorów, jakkolwiek na małej grupie chorych, po- twierdzają te rezultaty. Średni czas remisji wynosił 10,7 mies., co jest porównywalne z danymi z literatury, w których czas remi- sji wahał się od 4,7 do 11,5 [5]. Podobnie jest w odniesieniu do czasu przeżycia, któ- ry wynosił 8,3 mies., a w literaturze szaco- wany jest na 8,5 do 11 mies. [5].

Nadal trwają badania kliniczne mające udowodnić wpływ Interleukiny 2 (jako składnika chemoimmunoterapii) na przeży- cia chorych z rozsia- nym czerniakiem. Do- tychczas nie zakończono jednak badań kontrolowanych o statystycznie znamienym wpływie na przeżycia. Tym niemniej (ana- logicznie do sytuacji występującej w raku nerki) nieliczny odsetek całkowitych i dłu- gotrwałych remisji wpłynął na zaaprobowa- nie w 1998 r. przez FDA Interleukiny 2 do leczenia rozsia- nego czerniaka.

## WNIOSKI

- ▶ Tolerancja leczenia IL-2, podawaną drogą podskórną, wg proponowanego schematu jest zadowalająca, ale z powodu ok. 10- procentowego ryzyka ciężkich powikłań powin- na być podawana w warunkach szpitalnych.
- ▶ U ok. 70 proc. chorych z rozsia- nym rakiem nerki można uzyskać pozytywny efekt leczenia (remisja + stabilizacja).
- ▶ Stosowanie IL-2 w rozsia- nym raku nerki po- winno być ograniczone do chorych w do- brym stanie ogólnym z rozsiewem do płuc.
- ▶ U ok. 25 proc. chorych z rozsia- nym czer- niakiem złośliwym można uzyskać dłu- gotrwałą remisję i przeżycia.

▶ Leczenie IL-2 powinno być rozważane u chorych na czerniaka złośliwego będą- cych w dobrym stanie ogólnym, z rozsie- wem do płuc, skóry lub węzłów chłonnych.

## PIŚMIENNICTWO

1. Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RG. *Selective in vitro growth of T-lymphocytes from normal bone marrows*. Science 1976; 193: 1007-8.
2. Robak T. *Biologia i farmakologia cytokin*. PWN 1995; 73-91.
3. Rosenberg SA, Lotze MT, Mull MN, et al. *Observations on the systemic administration of auto- logous lymphokine-activated killer cells and re- combinant interleukin-2 to patients with metasta- tic cancer*. N Engl J Med 1985; 313: 1485-92.
4. Jeal W, Goa KL. *Aldesleukin (recombinant inter- leukin-2)*. BioDrugs 1997; 7 (14): 285-317.
5. Whittington R, Faulds D. *Focus of interleukin-2*. Drugs 1993; 46 (3): 446-514.
6. Bukowski RM. *Natural history and therapy of me- tastatic renal cell carcinoma*. Cancer 1997; 80 (7): 1198-230.
7. Keilholz U, Conradt Ch, Legha SS, Khayat D, Scheibenbogen C, et al. *Results of Interleukin- 2-based treatment in advanced melanoma: A case record-based analysis of 631 patients*. J Clin Oncol 1998; 16: 2921-9.
8. Butter J, Sleijfer DT, van der Graaf WTA, et al. *A progres report on the outpatient treatment of patients with advanced renal cell carcinoma using subcutaneous recombinant interleukin-2*. Semin Oncol 1993; 20 (6 Suppl. 9): 16-21.
9. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, et al. *Second line therapy with low-dose subcutaneous interleu- kin-2 alone in advanced renal cancer patients re- sistant to interferon - alpha*. Eur J Cancer 1992; 28 (1): 92-6.
10. Lissoni P, Barni S, Ardizzoia A, et al. *Prognos- tic factors of the clinical response to subcutane- ous immunotherapy with interleukin-2 alone in patients with metastatic renal cell carcinoma*. Oncology 1994; 51: 59-62.
11. Tourani JM, Lucas V, Mayeur D, et al. *Subcuta- neous recombinant interleukin-2 (rIL-2) in outpa- tients with metastatic renal cell carcinoma. Re- sults of a SCAPP1 trial*. Ann Oncol 1996; 7: 525- 8.
12. Angevin E, Valteau-Couanet D, Farace F, et al. *Phase I study of prolonged low-dose subcutane- ous recombinant interleukin-2 (IL-2) in patients with advanced cancer*. J Immunother 1995; 18 (3): 188-95.
13. Palmer PA, Vinke J, Philip T, et al. *Prognostic factors for survival in patients with advanced re- nal cell carcinoma treated with recombinant inter- leukin-2*. Ann Oncol 1992; 3: 475-80.
14. Greetsen PF, Hermann GG, von der Maase H, et al. *Treatment of metastatic renal cell carcino- ma by continuous intravenous infusion of recom- binant interleukin-2: a single centre phase II stu- dy*. J Clin Oncol 1992; 10: 753-9.
15. von der Maase H, Geertsens P, Thatcher N, et al. *Recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma: a European multicentre Phase II study*. Eur J Cancer 1991; 27 (12): 1583-9.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

prof. dr hab. n. med. **Marek Pawlicki**  
Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie  
Klinika Chemioterapii  
ul. Garncarska 11  
31-115 Kraków